

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑩ DE 196 27 309 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

A 61 K 49/00

A 61 K 51/04

A 61 K 51/12

A 61 K 49/04

// A61K 103:34, C07C

237/46,233/54,233/68

⑯ Aktenzeichen: 196 27 309.9

⑯ Anmeldetag: 27. 6. 96

⑯ Offenlegungstag: 8. 1. 98

⑯ Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:

Krause, Werner, Prof.Dr., 13505 Berlin, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

DE 30 18 515 A1
WO 94 14 478 A1
WO 93 10 079 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Wäßrige injizierbare Formulierungen verwendbar als Kontrastmittel

⑯ Die Erfindung betrifft eine wäßrige injizierbare Kontrastmittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Mischung eines ionischen und eines nichtionischen Kontrastmittels enthält.

DE 196 27 309 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 97 702 062/699

7/25

Beschreibung

Erfindungsgegenstand

5 Die vorliegende Erfindung betrifft wäßrige injizierbare Kontrastmittelformulierungen, die als Kontrastmittel für die Röntgendiagnostik verwendet werden können, bestehend aus einer Mischung von ionischen kontrastgebenden Verbindungen mit nichtionischen kontrastgebenden Substanzen.

10 Hintergrund der Erfindung

Formulierungen von jodierten Kontrastmitteln werden seit langem für die Röntgendiagnostik benutzt. 2,4,6-trijodierte aromatische Verbindungen, bei denen die verbleibenden Positionen 1, 3, und 5 mit hydrophilen Substituenten versehen sind, erreichen eine Löslichkeit von bis zu 400 mg Jod/ml und ausreichende Verträglichkeit, um auch hohe Dosen applizieren zu können. Die erste Generation dieser Substanzen umfaßte die sogenannten ionischen Verbindungen, bei denen einer der Substituenten eine Carboxylgruppe darstellt (Beispiel siehe Tab. 1). Diese Verbindungen zeigten sich durch hohe Osmolalität und noch relative starke Interaktion mit dem Organismus aus. Die Osmolalität und die Bioreaktivität konnten signifikant gesenkt werden durch die Einführung der nichtionischen Kontrastmittel, bei denen die Carboxylgruppe durch eine substituierte Carboxamidgruppe ersetzt wurde. Eine kleine Auswahl derartiger Substituenten ist in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Eine weitere Absenkung der Osmolalität bis auf blutisotone Werte gelang durch die Einführung der dimeren Verbindungen (Tab. 3). Der erste Vertreter dieser Gruppe war das nichtionische Dimere lotrolan gefolgt von Iodixanol.

Die sehr niedrige Osmolalität und deutlich vergrößerte Hydrophilie der Dimeren führte zu immer weniger Interaktion mit dem Organismus, so daß diese Verbindungen als nahezu inert angesehen wurden. In einigen Anwendungsbereichen ist Inertheit jedoch eher weniger günstig, so z. B. in der Interventionellen Radiologie, wo durchaus noch eine Beeinflussung des Blutgerinnungssystems wünschenswert ist. Ein weiterer negativer Faktor, vor allem der dimeren Verbindungen ist die hohe Viskosität, die dazu führt, daß der Gegendruck bei einer Injektion durch dünne Katheter sehr hoch werden kann. Außerdem wird die Rheologie des Blutes durch eine hohe Viskosität des Kontrastmittels ungünstig beeinflußt. Weiterhin hat sich gezeigt, daß, obwohl die Häufigkeit und Intensität von Akutreaktionen für die nichtionischen gegenüber den ionischen Verbindungen drastisch abgenommen hat, die Häufigkeit und auch Intensität von sogenannten Spätreaktionen, vor allem solche von allergieähnlichem Typ bei den nichtionischen Dimeren deutlich höher ist als bei den nichtionischen Monomeren. Bei diesen Spätreaktionen handelt es sich um verzögert (d. h. erst nach einer Latenzzeit von Stunden, aber auch Tagen) auftretende Nebenwirkungen wie Hautrötung, Urtikaria, Ödeme, die in schweren Fällen bis hin zu Schock und Kreislaufversagen führen können.

35 Ferner sind Mischungen verschieden strukturierter Röntgenkontrastmittel auf der Basis von trijodierten Aromaten in WO 94/14478 beschrieben worden. Jedoch beziehen sich diese Mischungen ausschließlich auf nichtionische Verbindungen, z. B. Monomere + Dimere.

40 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es Formulierungen als Röntgenkontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die die oben beschriebenen Spätreaktionen verhindern oder minimieren.

Die Mischung von ionischen Kontrastmitteln mit nichtionischen Kontrastmitteln in einer wäßrigen injizierbaren Formulierung ist überraschenderweise in der Lage, diese Aufgabe zu lösen.

Bei den kontrastgebenden Verbindungen kann es sich um sich um jodhaltige Substanzen (Klasse I), bevorzugt um Trijodaromaten (Beispiele siehe Tab. 1 – 3), aber auch um Vertreter aus anderen Substanzklassen, wie z. B. Jodmethansulphonsäurederivate oder jodierte Zucker, oder um nicht-jodhaltige Substanzen (Klasse II), wie zum Beispiel Metallkomplexe (Beispiele siehe Tab 4). Diese Auswahl soll die vorliegende Erfindung nur erläutern, ohne sie auf diese Beispiele einschränken zu wollen. Es können dabei Substanzen innerhalb der Klasse I oder der Klasse II gemischt werden, es können aber auch Mischungen hergestellt werden aus Verbindungen, die verschiedenen Klassen angehören. Maßgebend ist dabei, daß es sich immer Mischungen aus mindestens einem ionischen und einem nichtionischen Vertreter handelt.

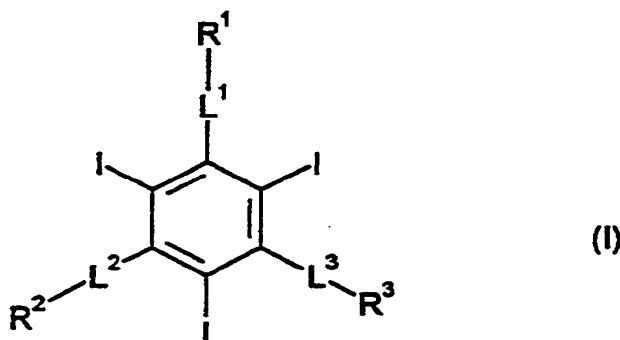
55 Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige injizierbare Kontrastmittelformulierungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Mischung eines ionischen und eines nichtionischen Kontrastmittels enthält. Zu den ionischen und den nichtionischen jodhaltigen Verbindungen der Klasse I gehören bevorzugt

a) monomere Trijodaromaten mit oder ohne Carboxylgruppe oder
b) dimere Vertreter der Trijodaromaten mit oder ohne Carboxylgruppe.

60 Dabei können die Mischungen aus rein monomeren Verbindungen, reinen Dimeren oder aus Monomer + Dimer bestehen. Im letzteren Fall kann entweder das Monomer oder das Dimer ionisch sein. Im ganzen sind also vier verschiedene Grundtypen möglich:

a) Ionisches Monomer + nichtionisches Monomer
b) Ionisches Monomer + nichtionisches Dimer
c) Ionisches Dimer + nichtionisches Monomer
65 c) Ionisches Dimer + nichtionisches Dimer

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind solche, bei denen der monomere ionische Trijodaromat der allgemeinen Formel I entspricht

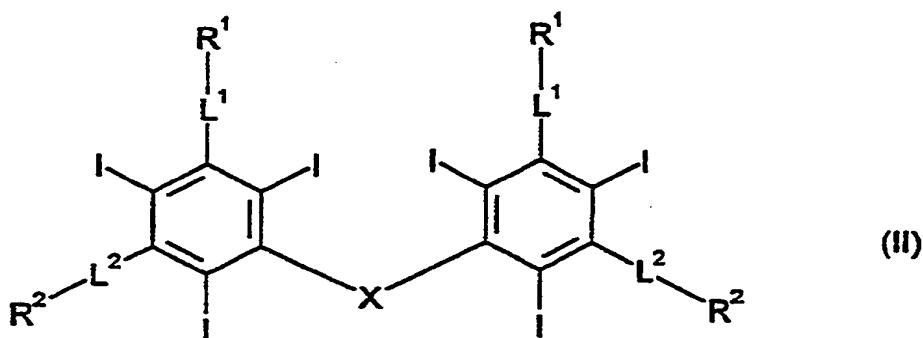


wobei R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H—, HOOC—, HO₃S—, H₂O₃P—oder R⁴R⁵NCO— oder R⁴CO(R⁵)N— sein können,

worin L¹, L² und L³ gleich oder verschieden sein können und eine direkte Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkylenkette(C₁—C₆), gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen,

worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste(C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind ferner solche, bei denen der dimere Trijodaromat der allgemeinen Formel II entspricht



wobei R¹, und R² gleich oder verschieden sind und H—, HOOC—, HO₃S—, H₂O₃P—oder R⁴R⁵NCO— oder R⁴CO(R⁵)N— sein können,

worin L¹ und L² gleich oder verschieden sein können und eine direkte Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkylenkette(C₁—C₆), gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen, worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste(C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können und

wobei X gleich einer direkten Bindung oder —CONR⁶YR⁶NCO— oder —NR⁶COYCOR⁶N— sein kann, wobei die Reste R⁶ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste(C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können und

Y eine direkte Bindung oder lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste(C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein kann.

Es können aber auch jodfreie Kontrastmittel, wie z. B. Metallkomplexe, in den Formulierungen verwandt werden. Die nicht-jodhaltigen Substanzen können aus der Gruppe der offenkettigen Metallkomplexe oder aus der Gruppe von cyclischen Verbindungen stammen. Folgende Kombinationen sind möglich:

- a) Ionischer offenkettiger Metallkomplex + nichtionischer offenkettiger Metallkomplex
- b) Ionischer offenkettiger Metallkomplex + nichtionischer cyclischer Metallkomplex
- c) Ionischer cyclischer Metallkomplex + nichtionischer offenkettiger Metallkomplex
- d) Ionischer cyclischer Metallkomplex + nichtionischer cyclischer Metallkomplex

Die möglichen Kombinationen von Vertretern verschiedener Klassen lassen sich leicht aus den oben genannten Mischungen ableiten.

Die Erfindung betrifft daher auch Kontrastmittelformulierungen, die Metalle als kontrastgebendes Element enthalten.

5 Wird als kontrastgebendes Element ein paramagnetisches Metall verwandt, ist die Formulierung auch für die Verwendung als MRI-Kontrastmittel geeignet. Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin die Verwendung der erfundungsgemäßen Formulierungen für die Herstellung von MRI-Kontrastmitteln. Aufgrund der positiven Beeinflussung der Blutgerinnung sind die erfundungsgemäßen Formulierungen besonders für die interventionelle Radiologie geeignet. Weitere Gegenstände der Erfindung sind durch die Ansprüche gekennzeichnet.

10 Der Anteil der ionischen Verbindungen, bezogen auf die nichtionische Komponente, kann von 0,01 Mol% bis 90 Mol% betragen, bevorzugt sind 0,1 bis 20%, ganz besonders bevorzugt sind 1 bis 10%.

Darüber hinaus umfaßt die vorliegende Erfindung auch Zusätze zu diesen Mischungen, die die Verträglichkeit günstig beeinflussen. Dazu gehören beispielsweise

15 — gerinnungsbeeinflussende Verbindungen (wie z. B. Heparin, Hirudin oder deren Derivate),
 — Substanzen mit cytoprotektiver Wirkung und/oder Wirkung auf die Thrombozytenaggregation (wie z. B. Prostaglandin- oder Prostacyclinderivate)
 — Verbindungen, die den Stoffwechsel von Prostaglandin- oder Prostacyclinderivaten beeinflussen (wie z. B. Aspirin oder andere Entzündungshemmer).

20 Andere Additive, die ebenfalls möglich sind, umfassen Substanzen wie z. B. Ionenzusätze, z. B. Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und andere physiologisch verträgliche Kationen, Phosphate, Trometamol, Lysin, Arginin oder andere basische Aminosäuren, EDTA, CaNa₂-EDTA, Glycerin, Polyethylenglycol, Dextran usw.

25 Während der Herstellung der Zubereitung werden die verschiedenen Zusätze vorzugsweise allmählich in ein geeignetes wäßriges Medium gegeben. Eine bevorzugte Vorgehensweise kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: Eine oder mehrere jodierte Verbindungen werden in destilliertem Wasser portionsweise gelöst, möglicherweise unter Zusatz von Additiven. Die resultierende Lösung wird ultrafiltriert und mittels Standardmethoden sterilisiert.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken zu wollen:

30 Beispiel 1

598 g lotrolan, 16,7 g Natrium-Diatrizoat, 0,5 g CaNa₂-EDTA, 0,4 g NaHCO₃ und 8,76 g NaCl werden in destilliertem Wasser gelöst und auf ein Endvolumen von 1 Liter (bei Raumtemperatur) aufgefüllt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die Jodkonzentration der Kontrastmittellösung beträgt 280 mg/ml. Davon sind 270 mg/ml durch das lotrolan und 10 mg/ml durch das Na-Diatrizoat bedingt.

Beispiel 2

40 534 g lotrolan, 50,9 g Natrium-loxaglat, 0,5 g CaNa₂-EDTA, 0,4 g NaHCO₃ und 8,76 g NaCl werden in destilliertem Wasser gelöst und auf ein Endvolumen von 1 Liter (bei Raumtemperatur) aufgefüllt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die Jodkonzentration der Kontrastmittellösung beträgt 280 mg/ml. Davon sind 250 mg/ml durch das lotrolan und 30 mg/ml durch das Na-loxaglat bedingt.

45 Beispiel 3

728 g Iopromid, 44,6 g Meglumin-loglicat, 0,1 g CaNa₂-EDTA und 2,42 g Trometamol werden mit 1 N HCl und destilliertem Wasser auf ein Volumen von 1 l mit einem pH-Wert von 7,6 aufgefüllt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die Jodkonzentration der Kontrastmittellösung beträgt 370 mg/ml. Davon sind 350 mg/ml durch das Iopromid und 20 mg/ml durch das Megluminloglicat bedingt.

Beispiel 4

55 568 g lotrolan, 17,2 g Bis-Meglumin-Gd-DTPA, 0,1 g CaNa₂-EDTA und 2,42 g Trometamol werden mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 1 l aufgefüllt und auf einen pH-Wert von 7,6 eingestellt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die Jodkonzentration der Kontrastmittellösung beträgt 266 mg/ml. Die Konzentration an Gadolinium liegt bei 2,88 mg/ml. Der molare Anteil an Bis-Meglumin-Gd-DTPA liegt bei 5%, bezogen auf lotrolan. Eventuell kann freier Komplexbildner oder sein Calciumkomplex in leichtem Überschuß zugegeben werden, um die Lagerstabilität zu erhöhen.

60 Beispiel 5

610 g Iodixanol, 22,9 g Na-Gd-DOTA, 0,1 g CaNa₂-EDTA und 2,42 g Trometamol werden destilliertem Wasser auf ein Volumen von 1 l aufgefüllt und auf einen pH-Wert von 7,6 eingestellt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die Jodkonzentration der Kontrastmittellösung beträgt 300 mg/ml. Die Konzentration an Gadolinium liegt bei 6,19 mg/ml. Der molare Anteil an Na-Gd-DOTA liegt bei 10%, bezogen auf Iodixanol. Eventuell kann freier Komplexbildner oder sein Calciumkomplex in leichtem Überschuß zugegeben werden, um die Lagerstabilität zu erhöhen.

Beispiel 6

544 g Gadobutrol (0,9 Mol), 93,8 g Bis-Megl. Gd-DTPA (0,1 Mol), 0,491 g CaH-Butriol, 0,040 g NaOH, 1,211 g Trometamol und 0,1 N HCl ad pH 7,4 werden mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 1 Liter aufgefüllt. Anschließend wird für 20 Minuten bei 120°C autoklaviert. Die erhaltene Kontrastmittellösung ist einmolar an 5 Gadolinium, wobei 90% auf den nichtionischen Komplex und 10% auf den ionischen Komplex entfallen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

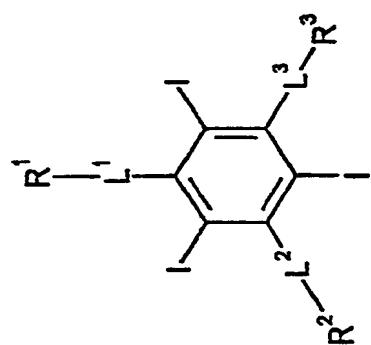
50

55

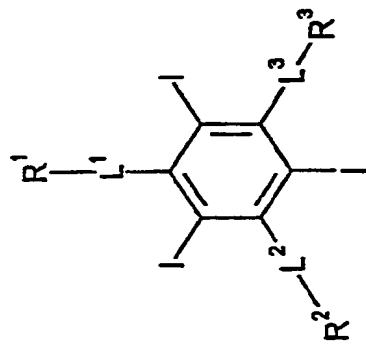
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tab. 1: Beispiele für ionische monomere Trijodaromaten (L^1, L^2, L^3 = direkte Bindung)

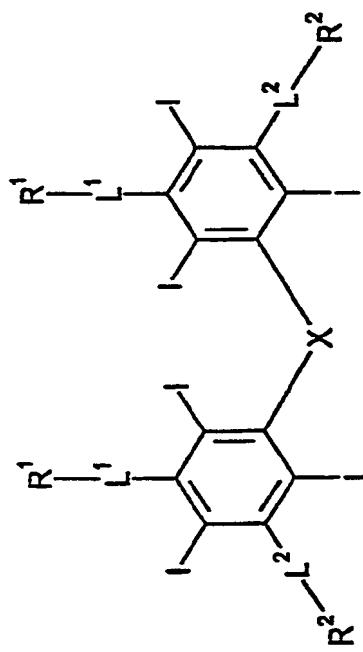
Name	R ¹	R ²	R ³
Acetrizoat	COOH	NHCOCH ₃	H
Diatrizoat	COOH	NHCOCH ₃	NHCOCH ₃
Iothalamat	COOH	CONHCH ₃	NHCOCH ₃
Metrizoat	COOH		N(CH ₃)COCH ₃

Tab. 2: Beispiele für nichtionische monomere Trijodaromataten (L^1, L^2, L^3 = direkte Bindung)

Name	R ¹	R ²	R ³
lobitadol	CON(CH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CON(CH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	NHCOCH(CH ₂ OH) ₂
lohexol	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	N(COCH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
lomeprol	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	N(CH ₃)COCH ₂ OH
lopamidol	CONHCH(CH ₂ OH) ₂	CONHCH(CH ₂ OH) ₂	NHCOCH(OH)CH ₃
loperanol	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	N(COCH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OCH ₃
lopromidol	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CON(CH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	NHCOCH ₂ OCH ₃
losinmid	CONH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	CONH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	CONH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂
loversol	CONH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	CONH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	N(COCH ₃)CH ₂ CH ₂ OH
loxilan	CONHCH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	N(COCH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
Meltrizamid	CON(CHO)(CHOH) ₃ CH ₂ OH	N(CH ₃)COCH ₃	NHCOCH ₃

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tab. 3: Beispiele für dimere Trijodaromaten (L^1 , L^2 = direkte Bindung)

Name	R ¹	R ²	X
loxaglat	COOH*	CONHCH ₂ CH ₂ OH*	NHCOCH ₂ NHCO
	N(CH ₃)COCH ₃ **	CONHCH ₃ **	
iodixanol	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	N(COCH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ (COCH ₃)N
lotrolan	CONHCH(CH ₂ OH)CH(OH)CH ₂ OH	CONHCH(CH ₂ OH)CH(OH)CH ₂ OH	N(CH ₃)COCH ₂ CO(CH ₃)N

* Trijodaromat 1

** Trijodaromat 2

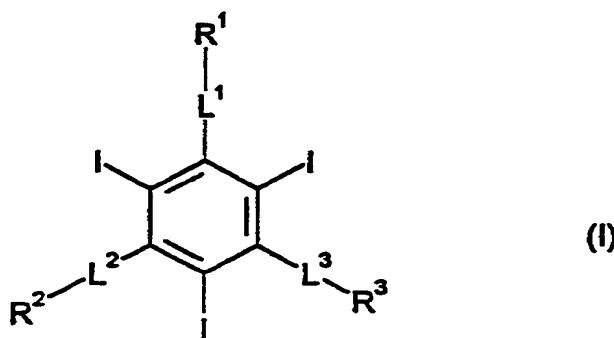
Tabelle 4

Beispiele für Metallkomplexe

Name	Struktur	Eigenschaft
Gd-DTPA	offenkettig	ionisch
Gd-DOTA	cyclisch	ionisch
Gd-EOB-DTPA	offenkettig	ionisch
Gd-BOPTA	offenkettig	ionisch
Gd-DTPA-BMA	offenkettig	nichtionisch
Gadobutrol	cyclisch	nichtionisch

Patentansprüche

- Wässrige injizierbare Kontrastmittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Mischung eines ionischen und eines nichtionischen Kontrastmittels enthält.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische und das nichtionische Kontrastmittel Jod als kontrastgebendes Element enthalten.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische und das nichtionische Kontrastmittel monomere Trijodaromaten sind.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Mischung aus monomeren und dimeren Trijodaromaten handelt.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Mischung aus ionischen und nichtionischen dimeren Trijodaromaten handelt.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische und das nichtionische Kontrastmittel als kontrastgebendes Element Metalle enthalten.
- Formulierung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische und das nichtionische Kontrastmittel Metallkomplexe darstellen.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische Kontrastmittel ein Metall als kontrastgebendes Element enthält und das nichtionische Kontrastmittel Jod als kontrastgebendes Element enthält.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das ionische Kontrastmittel Jod als kontrastgebendes Element enthält und das nichtionische Kontrastmittel ein Metall als kontrastgebendes Element enthält.
- Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung verträglichkeitsverbessernde Zusätze enthält.
- Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der monomere ionische Trijodaromat der allgemeinen Formel I entspricht

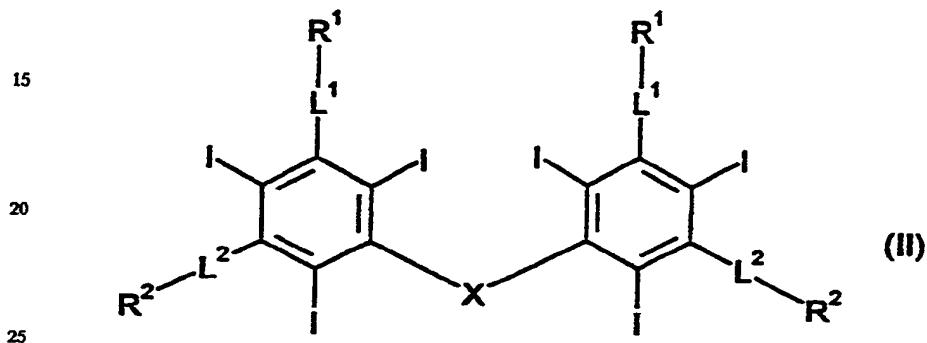


wobei R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und H—, HOOC—, HO₃S—, H₂O₃P— oder R⁴R⁵NCO— oder R⁴CO(R⁵)N— sein können,

worin L¹, L² und L³ gleich oder verschieden sein können und eine direkte Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkylenkette(C₁—C₆), gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1-5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen,

5 worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste (C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können.

10 12. Formulierung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der dimere Trijodaromat der allgemeinen Formel II entspricht



wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und H—, HOOC—, HO₃S—, H₂O₃P- oder R⁴R⁵NCO— oder R⁴CO(R⁵)N— sein können,

30 worin L¹ und L² gleich oder verschieden sein können und eine direkte Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkylenkette(C₁—C₆), gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen,

35 worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste (C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können und

40 wobei X gleich einer direkten Bindung oder —CONR⁶YR⁶NCO— oder —NR⁶COYCOR⁶N— sein kann, wobei die Reste R⁶ gleich oder verschieden sein können und lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste (C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein können und Y eine direkte Bindung oder lineare oder verzweigte Alkyl- oder Fluoralkylreste (C₁—C₆), eventuell unterbrochen durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und/oder substituiert mit 1—5 Hydroxylgruppen und/oder Alkoxy- und/oder Hydroxyalkoxygruppen oder Kohlenhydratreste sein kann.

45 13. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die ionische Komponente zusammen mit einer basischen Aminosäure als Gegenion vorliegt.

14. Verwendung von Formulierungen gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Röntgenkontrastmitteln.

15. Verwendung von Formulierungen gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von MRI-Kontrastmitteln.

50 16. Verwendung von Formulierungen gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Kontrastmitteln für die interventionelle Radiologie.

55

60

65

Aqueous injectable contrast agent for X=ray, MRI etc.**Publication number:** DE19627309**Publication date:** 1998-01-08**Inventor:** KRAUSE WERNER PROF DR (DE)**Applicant:** SCHERING AG (DE)**Classification:**

- **international:** **A61K49/04; A61K49/06; A61K49/18; C07C237/46;**
A61K49/04; A61K49/06; C07C237/00; (IPC1-7):
C07C233/54; C07C233/68; C07C237/46; A61K49/00;
A61K49/04; A61K51/04; A61K51/12; A61K103/34

- **european:** A61K49/04H; A61K49/06; A61K49/18; C07C237/46

Application number: DE19961027309 19960627**Priority number(s):** DE19961027309 19960627**[Report a data error here](#)****Abstract of DE19627309**

An aqueous injectable contrast agent formulation contains a mixture of an ionised and a non-ionised contrast agent. Preferably the contrast agents contain iodine or a metal as the contrasting group; preferably triiodoaromatic compounds of formula (I) or (II). R1-R3 = H, COOH, SO₃H, PO₃H₂, CONR₄R₅ or N(R₅)COR₄; Q = independently a bond, 1-6C alkylene (optionally interrupted by heteroatoms such as O, S or N, and/or optionally substituted by 1 - 5 OH, alkoxy and/or hydroxyalkoxy); X = bond, CONR₆-Y-NR₆CO or NR₆CO-Y-CONR₆; R₄-R₆ = 1-6C alkyl or fluoroalkyl, optionally interrupted by heteroatoms such as O, S or N, and/or optionally substituted by 1 - 5 OH, alkoxy and/or hydroxyalkoxy) or carbohydrate; Y = bond or 1-6C alkyl or fluoroalkyl (sic), optionally interrupted by heteroatoms such as O, S or N, and/or optionally substituted by 1 - 5 OH, alkoxy and/or hydroxyalkoxy) or carbohydrate. The ionic component contains a basic amino acid as the counterion.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)